

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



Bescheinigung

EPO - Munich
48

09. Juli 1999

EJV

REC'D 29 JUL 1999

WIPO PCT

EP 99/3834

Die Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. in
München/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Vorrichtung und Verfahren zur miniaturisierten, hochparallelen
elektrophoretischen Trennung"

am 10. Juni 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol
G 01 N 27/447 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 29. Juni 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 198 26 020.2

 Heiß

v. Bezold & Sozien

Tel.: (089) 52 40 01
Fax: (089) 52 68 98
e-mail: sombez@t-online.de
ID/VAT DE 129730028

Patentanwälte
Brienner Str. 52
D-80333 München

Dr. Dieter v. Bezold
Dipl. Ing. Peter Schütz
Dipl. Ing. Wolfgang Heusler
Dr. Oliver Hertz
Europäische Patentanwälte
European Patent Attorneys
Mandataires Européens
Zugelassen / admitted OHIM

v. Bezold & Sozien, Brienner Str. 52 · D-80333 München

14656 Hz/Ri

Max-Planck-Gesellschaft
zur Förderung der Wissenschaften e.V.
Hofgartenstraße 2
D-80539 München

Vorrichtung und Verfahren zur miniaturisierten, hochparallelen elektrophoretischen Trennung

ZUSAMMENFASSUNG

Bei einer Elektrophoresevorrichtung mit einer Vielzahl separat mit Proben beschickbaren Trennkanälen S erfolgt die Probenbeschickung durch Probenauftrag in einen gemeinsamen, die Trennkanäle S schneidenden Injektionskanal I jeweils in der Nähe eines Kreuzungspunktes des Injektionskanals I mit einem der Trennkanäle S. Unter Wirkung einer Spannung im Injektionskanal I werden die Proben in die Trennkanäle S überführt und dort elektrophoretisch getrennt.

(Fig. 1)

Vorrichtung und Verfahren zur miniaturisierten,
hochparallelen elektrophoretischen Trennung

Die Erfindung betrifft eine Elektrophoresevorrichtung mit einer Vielzahl von separat mit Proben beschickbaren Trennkanälen, insbesondere eine Elektrophoresevorrichtung, die als Mikrosystem in Chipform hergestellt ist, und ein Elektrophoreseverfahren unter Verwendung einer derartigen Vorrichtung.

Die elektrophoretische Trennung von Substanzen und Substanzgemischen ist ein analytisches Verfahren, das insbesondere in der Biochemie und Molekularbiologie weit verbreitet ist. Die zu trennenden Substanzen werden unter Wirkung eines elektrischen Feldes in einem Trennmedium getrennt und separat detektiert. Insbesondere zur Analyse komplexer Genome und Proteome ist es erforderlich, eine sehr große Anzahl verschiedener Proben (Größenordnung rd. 10^5 bis 10^7) zu analysieren. Daher besteht ein Interesse an möglichst automatisch arbeitenden Analysesystemen mit hohem Probendurchsatz.

Gegenüber den herkömmlichen Elektrophoreseverfahren wurden mit der seit rd. 10 Jahren allgemein bekannten Kapillarelektrophorese die Trenngeschwindigkeit, die Empfindlichkeit und die Möglichkeit zur Automatisierung verbessert bzw. vereinfacht. Bei der Kapillarelektrophorese befindet sich das Trennmedium in einer Kapillare, die von einem Probenreservoir zu einer Auffangvorrichtung führt. Obwohl die Verwendung von Kapillaren den Vorteil einer relativ einfachen Anpassung der Kapillaranordnung in Bezug auf bestimmte Probenreservoirs besitzt, führt die weitere Entwicklung unter Verwendung der

Mikrosystemtechnik zu der seit rd. 5 Jahren allgemein bekannten Miniaturisierung der Kapillarelektrophorese.

Bei der miniaturisierten Kapillarelektrophorese befindet sich das Trennmedium in Mikrokanälen, die als Strukturen in Festkörper-Trägermaterialien z.B. aus Silizium oder auch aus Kunststoffen prozessiert sind. Diese Elektrophoresevorrichtungen in Chipform besitzen zwar die Vorteile einer hohen Trenngeschwindigkeit, einer zur Erzielung vergleichbarer Trennfeldstärken erforderlichen niedrigeren Spannung und einer kostengünstigen Herstellung in großer Stückzahl als Einwegprodukt, ergeben aber auch Nachteile bei der Probenbeschickung oder Probeninjektion in die Trennkanäle. So ist es erforderlich, daß die Injektion in Bezug auf den Injektionsort und das Injektionsvolumen möglichst genau und reproduzierbar erfolgt.

Aus den Publikationen von A.T. Woolley et al. in "Anal. Chem.", Bd. 67, 1995, S. 3676 ff., und in "Anal. Chem.", 1997, Bd. 69, S. 2181 ff., sind Elektrophoresechips mit Kanalstrukturen bekannt, die im folgenden unter Bezug auf die Figuren 3 und 4 erläutert werden. Die Grundstruktur herkömmlicher, miniaturisierter Elektrophoresevorrichtungen besteht in sich kreuzenden Kanälen zur Injektion bzw. zur Trennung. Gemäß Figur 3 ist ein Injektionskanal zwischen den Reservoirien 1 und 3 und ein Trennkanal zwischen den Reservoirien 2 und 4 vorgesehen. Während der Trennung wird zunächst der Injektionskanal mittels einer entsprechenden Elektrodeinrichtung mit einer Spannung beaufschlagt, um die zu trennende Probe (schwarz gefüllt) in den Kreuzungsbereich zu transportieren. Anschließend erfolgt die Trennung im Trennkanal (schraffiert). Die genannte Kreuzstruktur besitzt die folgenden Nachteile.

Die Reservoirs und Elektrodeinrichtungen nehmen viel Platz ein, wodurch die Zahl der Elektrophorese-Trennkanäle auf dem Chip beschränkt ist. Durch die ungünstige Geometrie liegen die

Kanäle relativ weit voneinander entfernt, was nachteilig für die Detektion ist. Erfolgt beispielsweise eine Fluoreszenzdetektion der getrennten Substanzen, müssen ungünstige Abbildungsmaßstäbe gewählt oder von einer Scan-Einrichtung große Bereiche abgetastet werden. Dem kann zwar durch Bereitstellung gekrümmter Kanäle begegnet werden, wodurch sich jedoch weitere Nachteile bei der Herstellung und auch der Trennleistung ergeben. Der Parallelisierungsgrad (Zahl der simultan ablaufenden Trennvorgänge) ist beschränkt.

Ein weiterer Nachteil besteht in der hohen Anzahl von Reservoirs und Elektrodeneinrichtungen. Für n Kanäle werden $4n$ Reservoirs und Elektroden benötigt. Dies ist mit einem hohen Platzaufwand und wegen der separaten Ansteuerung auch mit einem hohen Schaltungsaufwand verbunden. Durch kombinierte Verwendung der Anoden und Kathoden einzelner Kanäle konnte bislang maximal eine Reduktion auf $2n+2$ Elektroden erreicht werden.

Auch die herkömmliche Chipgestaltung gemäß Fig. 4 (A.T. Woolley et al. in "Anal. Chem." 1997, Bd. 69, S. 2181 ff., erlaubt nur eine geringfügig verbesserte Platzausnutzung. Die Trennkanäle sind aufgefächert und werden an jedem Ende von einem gesonderten Probenkanal P gekreuzt. Diese Anordnung ist auf rd. 12 Kanäle auf einem Chip der Größe 50×75 mm beschränkt.

Ein grundsätzlicher Nachteil herkömmlicher, miniaturisierter Elektrophoresevorrichtungen besteht darin, daß generell der Probenauftrag wegen des Fehlens einer angepaßten Schnittstelle zwischen den Mikrokanälen und der makroskopischen Welt mit einem übermäßigen Probenverbrauch verbunden ist. So müssen die Probenreservoirs mit relativ großen Volumina befüllt werden, wie dies beispielsweise von S.C. Effenhauser et al. in "Elektrophoresis", 1997, Bd. 18, S. 2203 ff., beschrieben ist. Da

von den Probenreservoirs nur rd. 1% des Volumens in den jeweiligen Trennkanal injiziert wird, ergibt sich ein unakzeptabler Probenverbrauch.

Aufgrund der genannten Nachteile ist der Einsatz miniaturisierter Elektrophoresevorrichtungen bisher nur eingeschränkt möglich.

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine verbesserte Elektrophoresevorrichtung anzugeben, bei der eine vergrößerte Zahl von Trennkanälen auf einem Chip angebracht werden kann.

Die verbesserte Elektrophoresevorrichtung soll insbesondere eine vereinfachte Geometrie und verbesserte Trenn- und Detektionseigenschaften besitzen. Die Aufgabe der Erfindung ist es auch, ein Verfahren zur Verwendung einer derartigen Elektrophoresevorrichtung anzugeben, mit dem insbesondere der Probenauftrag in die Elektrophoresevorrichtung vereinfacht und der Probenverbrauch verringert wird.

Diese Aufgabe wird durch eine Elektrophoresevorrichtung und ein Trennverfahren mit den Merkmalen gemäß den Patentansprüchen 1 bzw. 9 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Die Aufgabe der Erfindung wird insbesondere durch eine neue Kanalgeometrie gelöst, bei der die von den herkömmlichen Kreuzstrukturen an sich bekannten Quer- oder Probenkanäle jedes Trennkanals zu einem gemeinsamen Injektionskanal verbunden werden, der jeden Trennkanal kreuzt. Der Injektionskanal ist mit einer Elektrodeneinrichtung versehen, die lediglich zwei Elektroden an seinen Enden aufweist. In unmittelbarer Nähe jedes Kreuzungspunktes zwischen dem Injektionskanal und den Trennkanälen besitzt der Injektionskanal jeweils einen Auftragsbereich, in dem die Probenbeschickung erfolgt. Auf der dem Auftragsbereich gegenüberliegenden Seite jedes Kreuzungs-

punktes, an dem der Injektions- und der Trennkanal miteinander in Verbindung stehen, besitzt der Injektionskanal gegebenenfalls eine Probenbarriere, um eine Kontamination des nächstfolgenden Auftragsbereichs des benachbarten Trennkanals zu verhindern.

Gemäß einem besonderen Aspekt der Erfindung verlaufen die Trennkanäle durchgehend von einem bis zum anderen Ende des Trägerchips. Dies ermöglicht den Einsatz des Trägerchips in eine wiederverwendbare Elektrophoresekammer mit Pufferreservoir und einer Elektrodeneinrichtung zur Erzeugung der Trennfeldstärke. Die Trennkanäle sind an den Chipenden offen, so daß durch einfache Einbringung des Trägerchips in die Elektrophoresekammer der Kontakt mit den Pufferreservoir hergestellt werden kann.

Ein weiterer, besonders wichtiger Aspekt der Erfindung besteht in der Kombination einer Elektrophoresevorrichtung mit einer Probenbeschickungseinrichtung in Form eines Mikrodispensers (oder: Mikrotropfenschußeinrichtung). Mit dem Mikrodispenser können in vorbestimmter Weise kleinste Probenvolumina (z.B. 100 pl) jeweils in bestimmte Auftragsbereiche des Injektionskanals eingebracht werden. Bei einem erfindungsgemäßen Trennverfahren erfolgt somit die Probenbeschickung mit einem Mikrodispenser, der mindestens eine Dispenserpipette besitzt.

Mit der Erfindung werden die folgenden Vorteile erzielt. Die neue Kanalgeometrie erlaubt eine erhöhte Anordnungsichte der Trennkanäle. So lassen sich beispielsweise rd. 10-fach mehr Trennkanäle pro Chipfläche anordnen, als dies bei herkömmlichen Elektrophoresevorrichtungen möglich ist. Dies erhöht den Parallelisierungsgrad der Analyse erheblich. Ferner wird die Detektion erleichtert und aufgrund der geringen Dimensionen und des günstigeren Abbildungsmaßstabs verbessert. Es ist möglich, sämtliche Trennkanäle gerade auszuführen. Dies erleich-

tert die Herstellung der Elektrophoresevorrichtung und verbessert die Trenneigenschaften, da die Wanderungseigenschaften der Probe in geraden Kanälen besser kontrolliert werden können. Die Zahl der erforderlichen Elektroden wird auf vier Elektroden (jeweils zwei Elektroden für den Injektionskanal und die Trennkanäle) reduziert. Diese Reduktion ist unabhängig von der Zahl der Trennkanäle. Damit wird ein erheblicher Platzgewinn und eine Vereinfachung der Ansteuerschaltung erzielt.

Die Herstellung der Mikrostrukturen wird erheblich vereinfacht, da die Prozessierung separater Querkkanäle unterbleiben kann. Der verbleibende Einbau von zwei Elektroden für den Injektionskanal verringert das Problem der Verbindung von metallischen Elektrodenwerkstoffen und Chip-Kunststoffen, so daß die Kosten zur Chipherstellung verringert werden.

Durch die erfindungsgemäße Probenbeschickung kann die Probenmenge reduziert werden. Bei einer erfindungsgemäßen Elektrophoresevorrichtung müssen gegenüber herkömmlichen Anordnungen lediglich 10 bis 30% des Probenvolumens injiziert werden.

Weitere Vorteile und Eigenschaften der Erfindung sind aus der folgenden Beschreibung der beigefügten Zeichnungen ersichtlich. Es zeigen:

- Fig. 1 eine schematische Draufsicht auf eine erfindungsgemäße Elektrophoresevorrichtung in einer Elektrophoresekammer,
- Fig. 2 eine vergrößerte Draufsicht auf die Kreuzung des Injektionskanals mit zwei Trennkanälen,
- Fig. 3 eine schematische Darstellung einer herkömmlichen Elektrophoresevorrichtung (Stand der Technik), und

Fig. 4 eine weitere Darstellung einer herkömmlichen Elektrophoresevorrichtung (Stand der Technik).

Die Erfindung wird im folgenden unter Bezug auf eine bevorzugte Ausführungsform beschrieben, bei der ein Trägerchip mit der erfindungsgemäßen Kanalstruktur als separates Teil in einer Elektrophoresekammer vorgesehen ist. Die Erfindung ist jedoch auch mit einer einstückigen Gestalt implementierbar, bei der der Trägerchip fester Teil der Elektrophoresekammer ist.

Die erfindungsgemäße Elektrophoresevorrichtung umfaßt gemäß Fig. 1 eine Vielzahl von Trennkanälen S, die sich von einem ersten Pufferreservoir P1 mit einer ersten Elektrode E1 zu einem zweiten Pufferreservoir P2 mit einer zweiten Elektroden E2 erstrecken. Die Elektroden E1, E2 werden mit einer Spannung (Trennspannung) beaufschlagt, die zur Ausbildung einer elektrischen Feldstärke in den Trennkanälen S eingerichtet ist, unter deren Wirkung die Proben mit substanzspezifischen Wanderungsgeschwindigkeiten durch die Trennkanäle wandern. Die Trennkanäle S verlaufen gerade in einem Trägerchip C zwischen den jeweils angrenzenden Pufferreservoiren P1, P2.

Nahe dem einen Ende der Trennkanäle S werden diese vom Injektionskanal I gekreuzt. Der Injektionskanal I ist ebenfalls auf der Oberfläche des Trägerchips C prozessiert, verläuft jedoch schräg oder quer zu den Trennkanälen. Zur Vereinfachung der Ansteuerung und Vereinheitlichung der Trennstrecken ist der Injektionskanal auch gerade und verläuft im wesentlichen senkrecht zur Ausrichtung der Trennkanäle. An den Enden des Injektionskanals I, d.h. beidseitig des von den Trennkanälen S durchsetzten Bereiches sind Elektroden E3, E4 vorgesehen. Die Elektroden E3, E4 werden mit einer Spannung zur Ausbildung einer Feldstärke im Injektionskanal I beaufschlagt, unter deren Wirkung die Probeninjektion jeweils von einem Auftragsbereich in einen der Trennkanäle erfolgt (Injektionsspannung). Die

Injektionsspannung ist eine Gleichspannung geeignet gewählter Polarität. Am entgegengesetzten Ende der Trennkanäle S ist eine Detektionszone D vorgesehen. In der Detektionszone D werden die in den Trennkanälen aufgrund ihrer verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeiten getrennten Substanzen detektiert. Die Detektion erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. durch Fluoreszenz-Messungen o.ä.

Bei der dargestellten Ausführungsform sind die Trennkanäle S rd. 5 cm lang. Die Breite der Trennkanäle kann z.B. im Bereich von einigen 100 μm bis rd. 20 μm liegen. Diese Größen sind jedoch je nach Anwendungsfall veränderlich. Die Trennspannung zwischen den Elektroden E1, E2 und die Injektionsspannung zwischen den Elektroden E3, E4 wird in Abhängigkeit von den gewünschten elektrischen Parametern, den Größenverhältnissen und den elektrischen Eigenschaften des Trennmediums ausgewählt, wie dies an sich von den herkömmlichen Elektrophoresevorrichtungen mit Kreuzstruktur bekannt ist. Allerdings ist die Injektionsspannung gegenüber der Injektionsspannung an einer einzelnen Kreuzstruktur gemäß Fig. 1 entsprechend der Zahl der Trennkanäle S multiplikativ erhöht, um an jeweils einem Kreuzungspunkt zwischen dem Injektionskanal I und einem Trennkanal S unter Berücksichtigung des Spannungsabfalls an den übrigen Teilen des Injektionskanals I eine genügend hohe Injektionsteilspannung auszubilden.

Der Trägerchip C besitzt eine Abdeckung (nicht dargestellt) der Trennkanäle S, die jedoch den Injektionskanal I oder die Auftragsbereiche A (s. unten) von diesem frei läßt. Die Abdeckung z.B. in Form einer Folie (oder auch einer Flüssigkeit mit geringerer Dichte) dient der Vermeidung von Verunreinigungen und der Ausbildung reproduzierbarer Eigenschaften der Trennstrecken entlang der Trennkanäle S.

Der Trägerchip C ist in die Elektrophoresekammer A zwischen den Pufferreservoirs P1, P2 einsetzbar. Zur genauen Positionierung des Trägerchips C können (nicht dargestellte) Halteinrichtungen an der Elektrophoresekammer K vorgesehen sein.

Fig. 2 zeigt einen vergrößerten Ausschnitt der Oberfläche des Trägerchips C mit zwei Trennkanälen S und dem Injektionskanal I. Die schematische Darstellung gemäß Fig. 2 zeigt die Trennkanäle mit einer größeren Breite als den Injektionskanal. Je nach Anwendungsfall können diese Verhältnisse umgekehrt sein. Die Breite des Injektionskanals kann insbesondere anwendungsabhängig in Bezug auf eine gewünschte Auflösung der Trennung gewählt werden. Da nach der Trennung der Bereich, auf den eine aufgetrennte Substanz verteilt ist (sogenannte Bande oder Peak), nicht schmaler als der Injektionskanal werden kann, sollte bei hoch auflösenden elektrophoretischen Trennungen der Injektionskanal genügend schmal gewählt werden. In der Nähe jedes Kreuzungspunktes besitzt der Injektionskanal I jeweils einen Auftragsbereich A, der zur Probenbeschickung vorgesehen ist. Wiederum kann der Auftragsbereich A anwendungsabhängig eine gegenüber dem Injektionskanal I vergrößerte Fläche besitzen. Eine derartige Kanalerweiterung (z.B. in Trichterform) besitzt Vorteile bei der Treffsicherheit der Probenbeschickung mit einem Mikrodispenser. Die Position des Auftragsbereichs A in Bezug auf den benachbarten Trennkanal S bzw. die Polarität der an den Elektroden E3, E4 (s. Fig. 1) angelegten Injektionsspannung wird derart ausgewählt, daß unter elektrischer Feldeinwirkung eine im Auftragsbereich positionierte Probe in den benachbarten Trennkanal S wandert.

Fig. 2 zeigt auf der dem Auftragsbereich A entgegengesetzten Seite der Kreuzungspunkte jeweils eine Probenbarriere z.B. in Form einer Molekülfalle M. Die Probenbarriere kann durch eine Kanalverbreiterung, eine semipermeable Membran (z.B. Dialysmembran), die die Pufferionen durchläßt, die Probenmoleküle

jedoch zurückhält, oder durch eine dreidimensionale, poröse Struktur (z.B. ein Gel) gebildet werden, das ebenfalls für die Pufferionen durchlässig, für biologische Makromoleküle hingegen undurchlässig oder hindernd ist. Im Falle der Kanalerweiterung beruht die Barrierewirkung auf der lokalen Verringerung der Dichte der elektrischen Feldlinien, wodurch in diesem Bereich Probenmoleküle eine erhebliche Verlangsamung erfahren, so daß für die Dauer der Trennzeit entlang der Trennkanäle S Probenmoleküle nicht den Auftragsbereich A des nächsten Trennkanals S erreichen können.

Die Anbringung einer Probenbarriere oder Molekülfalle M ist nicht zwingend erforderlich. Es ist alternativ möglich, die geometrischen und elektrischen Eigenschaften der Elektrophoresevorrichtung derart auszuwählen, daß die Wanderung von Proben im Injektionskanal während der Injektionsphase nicht über den jeweiligen Kreuzungsbereich hinaus erfolgt.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Elektrophoresevorrichtung erfolgt entsprechend den als nächstes beschriebenen Schritten.

Ein Trägerchip C wird zum Trennablauf vorbereitet, indem er mit dem Trennmedium beschickt und abgedeckt wird. Die Abdeckung kann mit einer Folie erfolgen, die den Injektionskanal bei den Auftragsbereichen A offen läßt. Der vorbereitete Trägerchip C wird in die Elektrophoresekammer A eingesetzt. Dieses Einsetzen kann automatisiert z.B. mit einer Stelleinrichtung (Roboter) erfolgen. Das Einsetzen des Trägerchips C ist vergleichbar mit dem Einsetzen eines zweidimensionalen Trenngels in eine entsprechende Elektrophoresevorrichtung bei der Gelelektrophorese. Anschließend wird die Elektrophoresekammer mit Pufferlösung befüllt. Das Befüllen erfolgt derart, daß die Pufferreservoirs P1, P2 mit der Pufferlösung gefüllt sind, so daß die Enden der Trennkanäle S bedeckt sind. Somit besteht eine Verbindung zwischen der Pufferlösung in den

Pufferreservoiren P1, P2 und dem Trennmedium in den Kanälen. Die Befüllung erfolgt derart, daß die Oberfläche des Trägerchips C mit der (nicht dargestellten) Abdeckfolie nicht bedeckt wird. Hierzu können gegebenenfalls an den Längsseiten des Trägerchips C hin zu den Pufferreservoiren geeignete Barrieren vorgesehen sein. Anschließend erfolgt die Beschickung der Auftragsbereiche mit einem Mikrodispenser.

Der Mikrodispenser umfaßt eine oder mehrere Mikropipetten oder Mikrotropfenschußeinrichtungen z.B. mit piezoelektrischer Auslösung. Vorzugsweise wird ein Mikrodispenser mit einer programmierbaren Schrittweite im μm -Bereich verwendet, um eine definierte Probenbeschickung in die Auftragsbereiche A vorzunehmen zu können. Die Auftragsbereiche A können simultan mit einer Reihe von Mikrodispensern (entsprechend der Anzahl der Trennkanäle S) oder seriell mit einzelnen Mikrodispensern beschickt werden.

Nach Beschickung der Auftragsbereiche mit Analyten (Probengemische) wandern diese gleichzeitig unter Wirkung des elektrischen Feldes zwischen den Elektroden E3, E4 hin zum benachbarten Trennkanal S und füllen den jeweiligen Kreuzungsbereich.

Nach Beendigung dieser Injektionsphase wird das Feld zwischen den Elektroden E3, E4 abgeschaltet und ein elektrisches Feld zwischen den Elektroden E1, E2 gebildet. Unter Wirkung dieses Feldes werden die Analyten in Richtung Detektionszone D transportiert und durch die Bewegung in der Trennmatrix (Gel, Polymerlösung) getrennt. In Abhängigkeit von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Komponenten oder Bestandteile der Probengemische erreichen diese zeitlich versetzt die Detektionszone D, wo sie einzeln identifiziert werden können. Es kann vorgesehen sein, daß während der Trennphase ein vorbestimmtes, geringes elektrisches Feld zwischen den Elektroden E3, E4 gebildet ist, um im Trennkanal S ein homogenes Feld aufrechtzuerhalten.

Der Trennablauf kann somit drei Phasen besitzen:

Erste Phase: Beschickung aller oder einer Vielzahl der Auftragsbereiche mit einer Mikrodispensiereinrichtung, vorzugsweise gleichzeitig oder in geringem zeitlichen Abstand,

Zweite Phase: Elektrische Injektion durch gleichzeitiges Befüllen aller Kreuzungspunkte zwischen dem Injektionskanal und den Trennkanälen unter Wirkung eines elektrischen Feldes, und

Dritte Phase: Parallele Trennung aller Proben in den Trennkanälen.

Nach der Detektion der Analyt-Bestandteile in der Detektionszone D (Ende der elektrophoretischen Trennung) kann der Trägerchip C der Elektrophoresekammer A entnommen und entsorgt werden. Die Elektrophoresekammer K steht für die nächste Trennung mit einem neuen Trägerchip C zur Verfügung.

Der beschriebene Ablauf ist vollständig automatisierbar. Geeignete Stelleinrichtungen setzen den Trägerchip C in die Elektrophoresekammer und positionieren den oder die Mikrodispenser an den Auftragsbereichen A. Die Stelleinrichtung kann mit einer Bildaufnahmeeinrichtung zur erleichterten Positionierung der Mikrodispenser in Bezug auf den Trägerchip C ausgestattet sein.

PATENTANSPRÜCHE

1. Elektrophoresevorrichtung mit einer Vielzahl von separat mit Proben beschickbaren Trennkanälen (S), die jeweils mit einem Probenkanal verbunden sind, von dem unter elektrischer Feldwirkung Proben in den jeweiligen Trennkanal injizierbar sind,

dadurch gekennzeichnet, daß

alle Probenkanäle miteinander verbunden sind, so daß ein gemeinsamer Injektionskanal (I) gebildet wird, der an seinen Enden Elektroden (E3, E4) zur Erzeugung der elektrischen Feldwirkung aufweist.

2. Elektrophoresevorrichtung gemäß Anspruch 1, bei der der Injektionskanal (I) an jeden Trennkanal (S) angrenzend, auf einer vorbestimmten Seite des jeweiligen Kreuzungspunktes einen Auftragsbereich (A) besitzt, der zur Probenaufnahme mit einem Mikrodispenser eingerichtet ist.

3. Elektrophoresevorrichtung gemäß Anspruch 2, bei der der Injektionskanal (I) an den Auftragsbereichen (A) jeweils Kanalerweiterungen besitzt.

4. Elektrophoresevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der Injektionskanal (I) für jeden Trennkanal auf der dem jeweiligen Auftragsbereich (A) gegenüberliegenden Seite des jeweiligen Kreuzungspunktes eine Molekülfalle (M) aufweist.

5. Elektrophoresevorrichtung gemäß Anspruch 4, bei der die Molekülfalle (M) eine Kanalerweiterung, eine semipermeable Membran oder eine dreidimensionale, poröse Struktur ist.

6. Elektrophoresevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Trennkanäle (S) und der Injektionskanal (I) auf einem Trägerchip (C) ausgebildet sind, der Teil einer Elektrophoresekammer (K) mit Pufferreservoirien (P1, P2) jeweils mit einer Elektrode (E1 bzw. E2) ist.

7. Elektrophoresevorrichtung gemäß Anspruch 6, bei der der Trägerchip (C) zur Einwegbenutzung eingerichtet und von der Elektrophoresekammer (K) lösbar ist.

8. Elektrophoresevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, die Teil einer Analyseeinrichtung ist, die mindestens einen Mikrodispenser zur Probenzuführung in die Auftragsbereiche (A) des Injektionskanals (I) aufweist.

9. Verfahren zum Einsatz einer Elektrophoreseeinrichtung mit miniaturisierten Trennkanälen (S), die jeweils mit einem Probenkanal verbunden sind, von dem unter elektrischer Feldwirkung Proben in den jeweiligen Trennkanal injizierbar sind,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Probenbeschickung der Probenkanäle mit einem Mikrodispenser erfolgt.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, bei dem die Probenkanäle zu einem Injektionskanal (I) einer Elektrophoresevorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1-8 zusammengefaßt sind.

11. Verfahren gemäß Anspruch 9 oder 10, bei dem zur Probentrennung die Proben in den Injektionskanal (I) in der Nähe der Kreuzungspunkte zwischen dem Injektionskanal (I) und

jeweils einem Trennkanal (S) eingebracht und unter Wirkung eines elektrischen Feldes im Injektionskanal in den Trennkanal überführt werden, wo die elektrophoretische Trennung erfolgt.

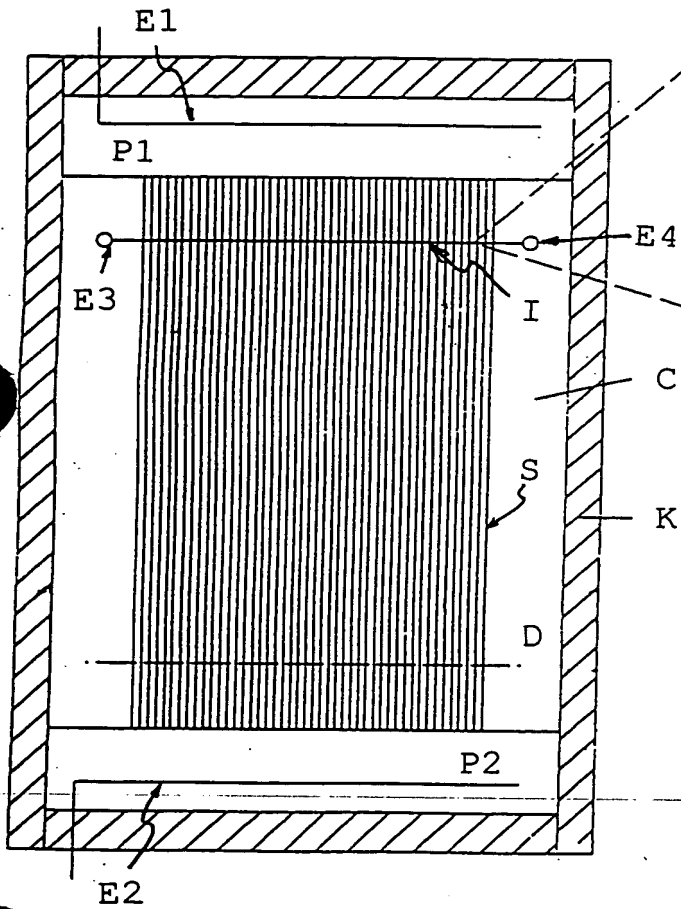


Fig. 1

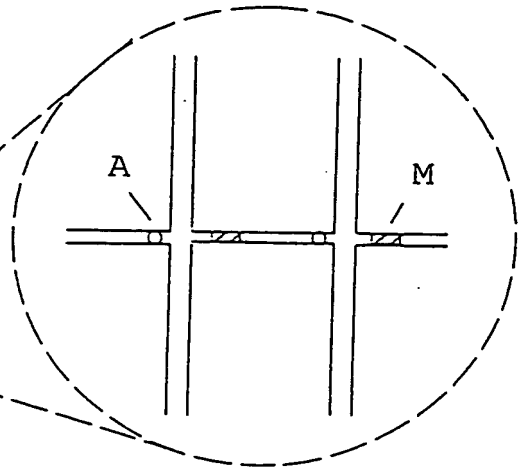


Fig. 2

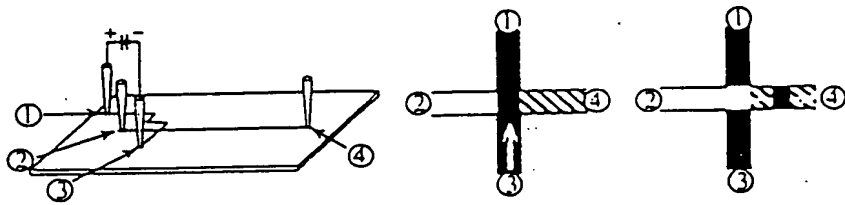


Fig. 3
(Stand der Technik)

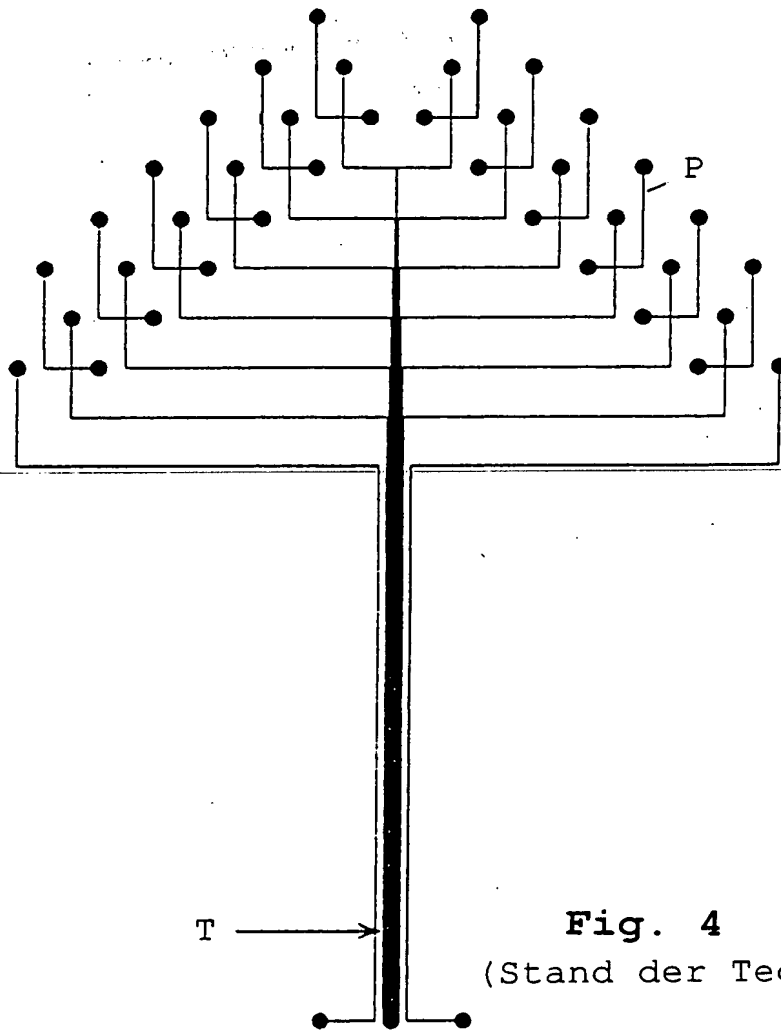


Fig. 4
(Stand der Technik)

THIS PAGE BLANK (USPTO)